

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Zur Blut- und Urinkonzentration von Medikamenten bei der Therapie und in Vergiftungsfällen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Zikroo A. Shittu
aus Lagos/Nigeria

1975

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Zur Blut- und Urinkonzentration von Medikamenten bei der Therapie und in Vergiftungsfällen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Zikroo A. Shittu
aus Lagos/Nigeria

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Zur Blut- und Urinkonzentration von Medikamenten bei der Therapie und in Vergiftungsfällen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Zikroo A. Shittu
aus Lagos/Nigeria

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 1975

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) EINLEITUNG	4
B) PROBLEMSTELLUNG	7
C) UNTERSUCHUNGEN ÜBER VERSCHIEDENE MEDIKA- MENTE UND DEREN BLUT- UND URINSPIEGEL :	
I. <u>NF - 124</u>	7
II. <u>Chloramphenicol</u>	9
III. <u>Aspirin</u>	14
IV. <u>Harmin</u>	17
V. <u>Amphetamin und Metamphetamin</u>	19
VI. <u>Bupivacain</u>	22
VII. <u>Propoxyphen Hydrochlorid</u>	24
VIII. <u>Paracetamol</u>	27
IX. <u>Chlor-Phentermin</u>	31
X. <u>Guanethidin</u>	34
D) ZUSAMMENFASSUNG	38
E) LITERATURVERZEICHNIS	40

A) EINLEITUNG

Die therapeutischen, toxischen und letalen Blut- und Urinkonzentrationen von verschiedenen Medikamenten beim Menschen

Um dem Arzt in der Behandlung von vergifteten Patienten zu helfen, ist die Untersuchung von Blut und Urin sehr wichtig. Die Differentialdiagnose eines comatösen Patienten stellt ein Problem für den Arzt dar und daher ist eine schnelle toxikologische Analyse notwendig, um eine mögliche Diagnose festzustellen. Im Allgemeinen verwendet man Blutproben und Urinproben in der toxikologischen Untersuchung, um Giftstoffe zu identifizieren. Man kann auch den Mageninhalt für die schnelle Feststellung von Giftstoffen verwenden, aber die Entdeckung der Giftstoffe im Blut oder im Urin gibt mehr spezifische Information.

Für den klinischen Toxikologen ist die Kenntnis des Blutspiegels in vielen Fällen von großer Bedeutung, um eine Vergiftung sicher zu diagnostizieren und um einen Vergifteten adäquat zu behandeln.

Die folgende Einteilung des Blutspiegels liefert WINEK (1970, 1971):

Therapeutischer Blutspiegel: Er ist definiert als die Konzentration eines Medikamentes in Blut, Serum oder Plasma nach therapeutischen Dosen.

Toxischer Blutspiegel: So nennt man die Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die sich beim Auftreten ernsthafter Intoxikationssymptome findet.

Letaler Blutspiegel: Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die bei Todesfällen beobachtet wurde oder die so hoch über den therapeutischen und toxischen Spiegeln liegt, daß eine Vergiftung angenommen werden kann.

Es könnte sein, daß diese drei Bereiche sich überlappen, so daß z.B. hohe therapeutische Spiegel und niedrige toxische Spiegel nicht sicher zu unterscheiden sind. Die Kenntnis des Blutspiegels wird aber oft wertvoller für den klinischen Toxikologen sein als die Angabe von toxischen Dosen (LD_{50}) oder von minimalen tödlichen Dosen (MLD).

Sehr wichtig ist die Kenntnis der therapeutischen, toxischen und letalen Dosis von Medikamenten z.B. des toxischen Blutspiegels für Medikamente, die bei Selbstmord, Überdosierung durch Unfall und Drogenmißbrauch gefunden werden. Durch Kenntnis der Blutspiegel von Medikamenten kann man vielen Patienten helfen. Wenn der gefundene Blutspiegel des aufgenommenen Giftes dem klinischen Zustand des Patienten nicht entspricht, soll

man nach WINEK (1970) an einen der folgenden Gründe denken:

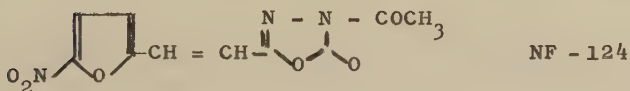
1. an das Vorhandensein von Medikamenten oder eine Kombination mit Alkohol. Dann muß man weiter toxikologisch-chemische Untersuchungen durchführen.
2. Analysenmethode ist falsch. Ein unerfahrener Toxikologe kann falsche Daten liefern, die zu einer scheinbaren fehlenden Korrelation zwischen Blutspiegel und klinischem Bild führen.
3. Es könnte an dem Zeitpunkt der Blutentnahme liegen. Wenn z.B. 3 Stunden zwischen der Blutentnahme und dem Zeitpunkt der klinischen Untersuchung liegen, dann kann das Ergebnis der Untersuchung der Blutprobe nicht mit dem klinischen Bild übereinstimmen.

B) PROBLEMSTELLUNG

Es werden auf den folgenden Seiten 11 Medikamente nach amerikanischen und angelsächsischen Arbeiten unter Betrachtung aufgetretener Blut- und Urinkonzentrationen abgehandelt. Die Autoren haben zur Aufklärung des therapeutischen Blutspiegels und der Urinkonzentration freiwillige Versuchspersonen und klinische Patienten herangezogen.

I. NF - 124

(NISHIDA, KAIHARA, OKUI, MATSUBARA, YOKOTA, 1966)



4-Acetyl-2 [2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]- Δ^2 -1,3,4-oxadiazolin-5-on, NF - 124

NF - 124 ist ein Mittel gegen Bakterien und Protozoen, z.B. Staphylococcus aureus, Escherichia coli und Trichomonas vaginalis. Der folgende Bericht befaßt sich mit der Identifizierung eines NF - 124-Metaboliten im Urin nach Aufnahme bei Menschen; des antibakteriell hochwirksamen 2- 2-(5-Nitro-2-furyl)vinyl- Δ^2 -1,3,4-oxadiazolin-5-on.

1. Untersuchungsmethoden:

Versuchspersonen waren 3 gesunde, männliche Erwachsene, die 500 mg NF - 124 per os erhielten. Blutpro-

ben wurden nach 1,5, 3, 5 und 7 Stunden entnommen, und die antimikrobielle Aktivität im Serum festgestellt. 7 Stunden lang wurden von denselben Versuchspersonen Urinproben gesammelt und auch hier die antibakterielle Aktivität festgestellt.

2. Ergebnisse:

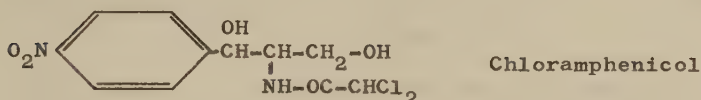
Aus der folgenden Tabelle kann man ersehen, daß die effektive Aktivität von NF - 124 im Serum für eine Periode von 1,5 bis 7 Stunden und die gefundene Aktivität in dem während 7 Stunden gesammelten Urin 0 - 4,6 % der verabreichten Menge von NF - 124/kg entspricht.

Tabelle 1: Konzentration im Serum und Ausscheidung im Urin von NF - 124 bzw. seinem Metaboliten bei 3 Versuchspersonen nach einer einzigen Dosis (500 mg) von NF - 124

Vers.Pers.	Konzentration im Serum ($\mu\text{g/ml}$)				Menge des Metaboliten in dem während 7 Stunden gesammelten Urin	
	Stunden				% der gegebenen NF - 124-Menge	
kg	1,5	3	5	7	mg	
60	1,9	2,2	1,7	0	1,05	0,21
55	1,7	4,6	2,8	1,3	2,60	0,52
52	3,2	7,4	4,4	5,2	3,20	0,64
Mittelwert	2,3	4,7	3,0	2,2	3,28	0,46

II. Chloramphenicol

(BARTELLONI, CALIA, MINCHEW, BEISEL, LEY jr., 1969)



D(-)-threo-N-(β-Hydroxy-α-hydroxymethyl-p-nitrophen-
äthyl)-dichloracetamid

Die vorhergehende Arbeit vergleicht Schnelligkeit und Grad der Absorption von Chloromycetin und Amphicol.

1. Methoden:

22 gesunde, männliche Testpersonen standen zur Verfügung. Der Mittelwert ihres Gewichtes ist 84 kg, das niedrigste Gewicht lag bei 68,2 kg, und das höchste Gewicht war 102 kg. Man hat die Testpersonen in zwei Gruppen von je 10 Personen eingeteilt; die Gruppen hießen A und B, 2 Personen galten als Kontrolle. Die Personen in Gruppe A bekamen 1,0 g Chlormycetin pro os jede Stunde für 48 Stunden, und die Personen in Gruppe B erhielten 1,0 g Amphicol alle 6 Stunden gleichfalls für 48 Stunden. Die 2 Personen die als Kontrolle galten, bekamen weder Medikamente noch Placebo. Blutproben wurden fortlaufend entnommen, um den Blutspiegel von Chloramphenicol festzustellen. Urin wurde in einem Abstand von 6 Stunden über 3 Tage gesammelt. Während dieses Versuches hat man Leberfunktion, Blutbild und Urinstatus kontrolliert. 13 Tage nach Beendigung des Versuches wurden die weißen Blutkörperchen, das Hämatokrit und das Serumeisen kontrolliert. Ein Vergleich der Löslichkeit zwischen den

beiden Chloramphenicolderivaten ist in Tabelle 2 zu sehen.

Tabelle 2: Löslichkeit von 2 Chloramphenicolderiva-
ten in Magensaft

Lösungsgeschwindigkeit in künstl. Magensaft bei 37°C in Min.	Gelöste Menge in %	
	Chloromycetin	Amphicol
10	86,6	2,13
20	93,0	25,12
30	99,5	30,45
Rest	0,55	69,55

2. Ergebnisse:

Abnorme klinische Reaktionen gegen die Medikamente und ungewöhnliche Labordaten konnten nicht festgestellt werden. Eine bedeutsame Veränderung des Blutbildes und Serumeisens war während und nach der Verabreichung des Medikamentes nicht zu registrieren.

Wie Tabelle 3 zeigt, ist der Prozentsatz der Versuchspersonen mit nachweisbarer Serumkonzentration während der ersten 12 Stunden verschieden. Nur 10 % der Versuchspersonen, die Amphicol genommen hatten, zeigten eine nachweisbare Serumkonzentration 1,5 Stunden nach der Anfangsdosis im Gegensatz zu 50 % von denen, die Chloromycetin genommen hatten. Alle Versuchspersonen, die Chloromycetin bekommen hatten, zeigten nachweisbare Serumkonzentrationen des Medikamentes 1, 2 und 3 Stunden nach Verabreichung

des Medikaments. Im Gegensatz dazu fand sich eine nachweisbare Serumkonzentration für 100 % der Versuchspersonen, die Amphicol bekommen hatten, erst um die 15. Stunde.

Tabelle 3: Prozentsatz der Personen mit entdeckbarer Serumkonzentration

Zeit in Stunden	Chloromycetin	Amphicol
1/2	50	10
1	100	40
2	100	70
3	100	80
6	90	90
6 1/2	100	90
7	100	90
8	100	60
9	100	70
12	100	100
15	100	100

Die Abbildung 1 zeigt den Mittelwert der Serumkonzentration der Versuchspersonen.

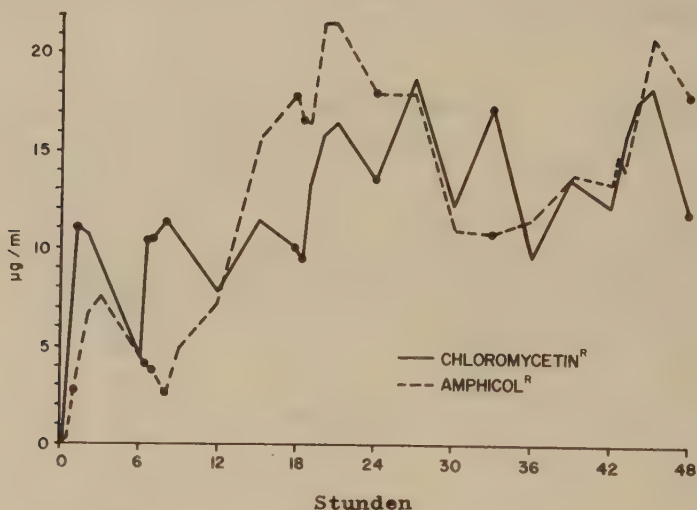


Abb. 1: Serumkonzentration von Chloromycetin und Amphicol. Jeder Punkt auf der Kurve stellt den Mittelwert von 10 Versuchspersonen dar. Die Medikamente waren zum Zeitpunkt 0 und alle 6 Stunden danach in insgesamt 8 Dosen verabreicht worden.

Nach einer Stunde betrug die Serumkonzentration von Chloromycetin 11,2 ng/ml im Vergleich zu einer Serumkonzentration von 2,8 ng/ml für Amphicol. Während der Periode von 2 bis 6 Stunden gab es keine wesentliche Differenz in der mittleren Konzentration von beiden Präparaten. Nach der zweiten Verabreichung der Präparate um 6 Uhr entstand eine hohe Serumkonzentration

für Chloromycetin nach 1/2 Stunde (6 1/2 Stunden nach der ersten Dosis), einer Stunde (7 Stunden) und zwei Stunden (8 Stunden) im Vergleich zu Amphicol. 18, 18 1/2 und 48 Stunden nach oraler Verabreichung wurde die Serumkonzentration von Amphicol wesentlich größer als die von Chloromycetin mit Ausnahme der 33. Stunde. Sonst gab es keinen Unterschied im mittleren Wert für die beiden Präparate. Von den insgesamt verabreichten 8,0 g wurden 6,25 g Amphicol und 6,34 g Chloromycetin während des Versuches aus dem Urin wiedergewonnen. Diese Resultate deuten an, daß es keine Differenz in der aus dem Magendarmkanal absorbierten Menge gab. Im Gegensatz dazu gab es Differenzen in der Ausscheidungsgeschwindigkeit, wie die Menge der im Urin ausgeschiedenen Medikamentenanteile zeigte. (siehe Abbildung 2).

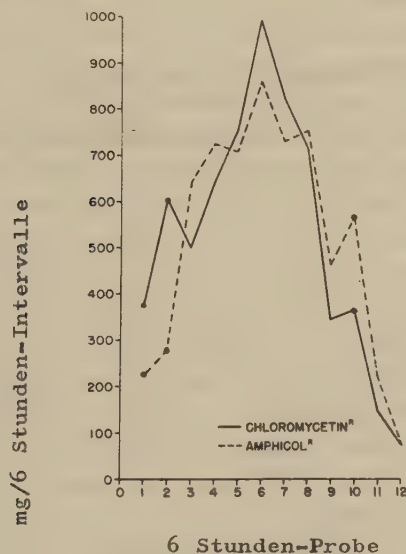


Abb. 2

Abb. 2: Wiedergewinnung von Chloromycetin, Amphicol und deren Stoffwechselprodukte aus dem Urin. Jeder Punkt auf der Kurve stellt den Mittelwert von 10 Versuchspersonen dar. Zwischen 0 und 6 und zwischen 6 und 12 Stunden nach der ersten Verabreichung der Medikamente erschien eine wesentliche Menge von Chloromycetin im Urin.

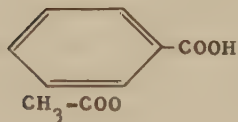
Nach dieser Periode war die Ausscheidungsgeschwindigkeit der beiden Medikamente fast gleich bis 54 und 60 Stunden, als eine wesentliche Menge Amphicol im Urin erschien. Dieser Versuch deutet an, daß die gesamte Absorption gleich ist, daß aber Chloromycetin schneller absorbiert und schneller ausgeschieden wird als Amphicol.

Aus dem gesagten ergibt sich folgender Serumspiegel für Chloromycetin und Amphicol:

<u>Serumspiegel in mg/100 ml</u>			
<u>Medikament</u>	<u>therapeutisch</u>	<u>toxisch</u>	<u>letal</u>
Chloromycetin	1,9	-	-
Amphicol	2,2	-	-

III. Aspirin

(FERGUSON und BOUTROS, 1970)



Aspirin
O-Acetylsalicylsäure

Aspirin ist ein Antipyretikum, Antirheumaticum und Analgeticum. Dieser Bericht behandelt den Tod einer 23-jährigen Frau infolge einer Überdosierung von Aspirin.

Allgemeines: Die Überdosierung von Aspirin hat auf Kinder eine andere Wirkung als auf Erwachsene. Bei dieser 23-jährigen Krankenschwester, die eine Überdosis Aspirin genommen hatte, zeigte sich trotzdem nur eine relative geringe Erhöhung der Serumkonzentration von Aspirin, was zu einer Unterschätzung der Gefährlichkeit des Zustandes führen könnte.

1. Methode:

Die Bestimmungsmethode wird nicht angegeben.

2. Ergebnisse:

Im Fall dieser 23-jährigen Krankenschwester, die in selbstmörderischer Absicht angeblich eine unbekannte Menge von Aspirin zusammen mit anderen Drogen genommen hatte, war es überraschend, daß bei einer Blutkontrolle bei der Aufnahme in der Klinik nur eine Serumkonzentration an Aspirin von 46,5 mg/100 ml und keine anderen Medikamente zu finden waren. Mit Ausnahme einer leichten Ataxie waren alle Tests bei ihr normal. Die niedrige Serumkonzentration von 46,5 mg/100 ml erklärt sich durch die Tatsache, daß auf einmal aufgenommene größere Mengen Aspirin die Absorptionsgeschwindigkeit desselben bremsen. Der Grund dafür ist die verlangsamte Ausscheidung aus dem Magen oder verlangsamte Auflösung wegen der Mengen des aufgenommenen Medikamentes.

Aus Tabelle 3 kann man entnehmen, daß die Serumkonzentration von Aspirin nicht mit dem Grad des Bewußtseins übereinstimmt. Die Patientin war munter, als ihre Blut-

konzentration von Aspirin am höchsten war, und sie war bewußtlos, als weniger Aspirin im Blut zu finden war (Tabelle 4). Diese Tatsache besagt, daß es eine zeitliche Verzögerung in der Aufnahme des Aspirins in den Liquor und in das Gehirngewebe im Gegensatz zur Aufnahme in das Blut geben kann.

Tabelle 4: Beziehung zwischen Serumkonzentration und Grad des Bewußtseins

Datum	und Zeit	Serumkonzentration in mg/100 ml	Grad des Bewußtseins
11/9/69	12.00 Uhr	46,5	schläfrig
12/9/69	8.00 Uhr	115,2	munter
	11.00 Uhr	104,0	munter
	14.15 Uhr	81,9	schläfrig
	23.30 Uhr	-	Stupor
13/9/69	4.00 Uhr	-	Coma
	15.00 Uhr	50,0	Coma

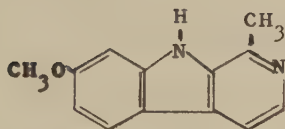
Am 13. September war die Patientin im Coma und blieb so bis zu ihrem Tod.

Für eine letale Serumkonzentration ergibt sich, wenn man den bei der Aufnahme ermittelten Wert einsetzt:

Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
Aspirin	-	-	46,5 mg/100 ml

IV. Harmin

(SLOTKIN, DI STEFANO und AU, 1970)



Harmin

1-Methyl-7-methoxy-8--
carboline

Harmin ist ein Halluzinogen und hat in vivo und in vitro eine stark hemmende Wirkung auf Monoaminoxidasen. Die von den Autoren durchgeführten Versuche wurden gemacht, um den Blutspiegel von Harmin beim Menschen nach intravenöser Verabreichung zu bestimmen.

1. Methode:

Für den Versuch standen 5 gesunde, männliche Freiwillige zur Verfügung, 24 - 40 Jahre alt. Man hat den Versuchspersonen 0,5 mg/kg Harmin intravenös über 5 bis 7 Minuten gespritzt. Blutproben wurden über 4 Stunden entnommen, und die Konzentration des Medikaments im Plasma bestimmt.

2. Ergebnisse:

PENNES und HOCH (1957) berichten, daß eine intravenös verabreichte Dosis von 150 bis 200 mg Harmin Halluzinationen beim Menschen verursacht. Alle hier getesteten Versuchspersonen haben mit 0,5 mg/kg (35 - 45 mg) Harmin verschiedene, subjektive Symptome erlebt. Die häufigsten Symptome waren Bradykardie, Nystagmus, Kribbeln, Hypotension, kalte Extremitäten und Leichtsinn. Alle Symptome verschwanden 45 Minuten nach der Injektion mit Ausnahme von Bradykardie bei 2 Versuchs-

personen und Schläfrigkeit bei 3 Versuchspersonen.

Innerhalb von 2 Minuten nach der i.v.-Injektion sank der Blutspiegel von Harmin auf weniger als 10 % des anfänglichen Wertes. Nach 4 Stunden war nur noch 1 % des Ausgangswertes im Blut zu finden (siehe Abbildung 3).

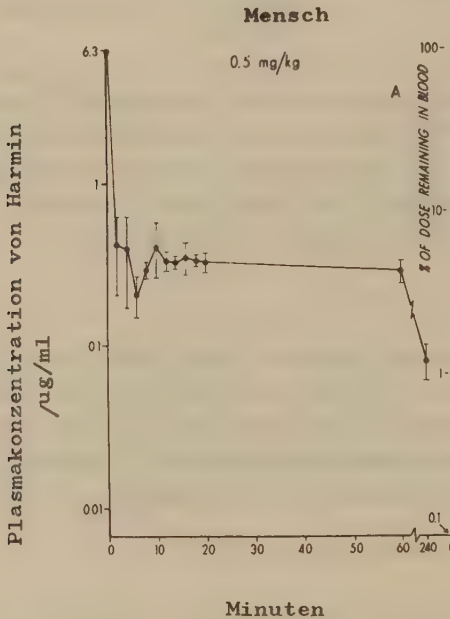


Abb. 3: Plasmakonzentration und der Blutspiegel von Harmin nach intravenöser Verabreichung von 0,5 mg/kg Harmin beim Menschen. Die Punkte stellen den Mittelwert $\pm$ die Standardabweichung für 5 Bestimmungen dar.

Der Prozentsatz der im Blut übriggebliebenen, verabreichten Dosis war berechnet in der Annahme, daß das Blutvolu-

men etwa 8 % des Körpergewichts ausmacht. Der Anstieg der Harminkonzentration nach 10 Minuten ist bedeutsam und stellt vielleicht die Erscheinung des Stoffwechselproduktes im Blut dar.

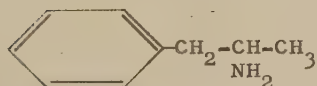
Das schnelle Verschwinden aus dem Blut deutet an, daß Harmin biologische Membranen rasch durchläuft.

Dem vorliegenden Bericht kann als wirksame Plasmakonzentration von Harmin entnommen werden:

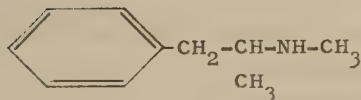
Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
Harmin	--	0,06 mg/ml	-

V. Amphetamin und Metamphetamin

(LEBISCH, FINKLE und BRACKETT jr., 1970)



Amphetamin
DL-α-Methylphenäthylamin



Methamphetamin
(+)-N^α-Dimethylphen-
äthylamin

Amphetamin und Methamphetamin sind Stoffe, die das Zentralnervensystem stimulieren.

Der folgende Bericht befaßt sich mit der Bestimmung von Amphetamin und Methamphetamin im Blut durch Gas-Chromatographie.

1. Methode:

Unter Anwendung der Gas-Chromatographie kann man die Menge von Amphetamin und Methamphetamin in einer Blutmenge von nur 0,5 ml bestimmen, wenn eine Überdosierung vorliegt; in einer Blutmenge von 2,5 ml nach therapeutischer Dosis. Die beschriebene gaschromatographische Methode ist sehr empfindlich und deshalb geeignet für klinische und forensische Untersuchung auf Amphetamin und Methamphetamin im Blut.

2. Ergebnisse:

Die Daten in Tabelle 5 von Versuchspersonen, die therapeutische Dosen von Amphetamin und Methamphetamin genommen hatten, zeigt die Empfindlichkeit dieser Methode.

Tabelle 5: Gefundene Konzentrationen von Amphetamin und Methamphetamin im Blut nach therapeutischer Dosis.

Körperbau u. Körpergew. d.Vers.Pers.	eingenommene Dosis	Blutprobe	gefundene Konz. mg/100 ml (freie Base)
72,5 kg mager	10 mg Methamphetamin	vor d.Einnahme	0
		1 St.nach Einn.	0,003
		2 St.nach Einn.	0,003
91 kg fettleibig	25 mg Amphetamin	vor d.Einnahme	0
		1 St.nach Einn.	0,004
		3 St.nach Einn.	0,004
		7 St.nach Einn.	0,003

Blutproben von Personen die verdächtig auf Mißbrauch von Methamphetamin waren, zeigten mindestens eine doppelte Blutkonzentration verglichen mit Personen nach therapeutischer Dosis. Der Urin dagegen wies eine wenigstens 10-fach größere Konzentration auf als bei therapeutischer Dosis.

In den Blutproben auf Mißbrauch verdächtiger Personen wurden die folgenden Werte gefunden:

Tabelle 6: Gefundene Methamphetamin-Konzentration im Blut von Personen mit Methamphetamin-Mißbrauch

mg/100 ml
0,026
0,056
0,038
0,015
0,020
0,030
0,055

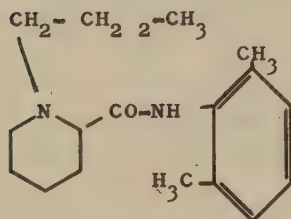
Nach dieser Arbeit kann man folgende Blutspiegel für Amphetamin und Methamphetamin angeben:

Blutkonzentration in mg/100 ml

Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
Amphetamin	0,004	--	--
Methamphetamin	0,003	0,015- 0,056	--

VI. Bupivacain

(TUCKER, 1970)



Bupivacain

1-Butyl-2,6-pipecoloxylidid

Bupivacain ist ein Anästhetikum mit einer langen Wirkung im Vergleich zu anderen ähnlichen Anästhetika wie Lidocain und Mepivacain. Mit Gaschromatographie ist Bupivacain am besten nachweisbar.

1. Methode

150 mg Bupivacain-HCL wurden in den Epiduralraum eines Patienten gespritzt. Der Abbildung 4 kann man die Konzentration in Blut und Plasma entnehmen. Aus diesen Daten ist ersichtlich, daß die gefundene Blutkonzentration davon abhängt, ob man Plasma oder Blut analysiert und wo man es entnimmt.

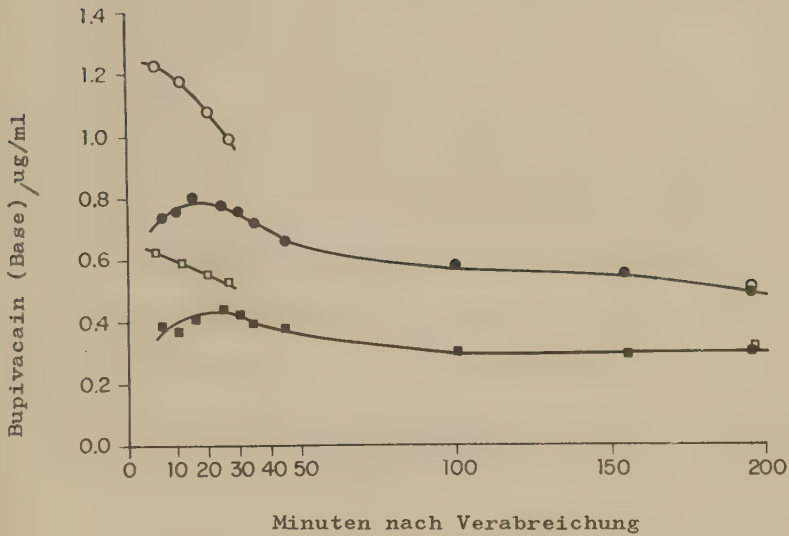


Abb. 4: Blut und Plasmakonzentration von Bupivacain gemessen bei einem Patienten nach Einspritzung von 150 mg Bupivacain-HCl (30 ml einer 0,5 %igen Lösung ohne Epinephrin) in den Epiduralraum.

- o—o arterielles Plasma
- arterielles Blut
- venöses Plasma
- venöses Blut

2. Ergebnisse

Die Differenz zwischen Plasma- und Blutkonzentration von Bupivacain zeigt, daß nur ein kleiner Teil des Medikaments

in oder mit den Erythrozyten kombiniert ist. Diese Erscheinung kann man erklären durch die umfassende Plasma-Bindung von Bupivacain bei Submikrogrammkonzentrationen.

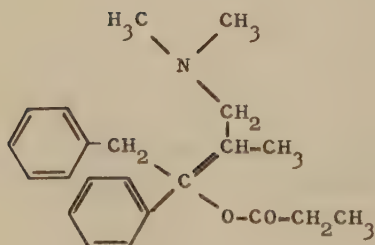
Ferner, wie ERIKSSON (1966) festgestellt hat, wäre es richtiger, die Konzentrationen im arteriellen Blut bzw. Plasma zu messen, weil diese mehr über die pharmakologischen und toxischen Nebenwirkungen sagen als Konzentrationen in peripheren Venen. Diese Überlegung werde öfters bei Studien von Blutkonzentrationen übersehen.

Aus der Untersuchung ergibt sich folgender Blut- und Plasmaspiegel (Venenblut) von Bupivacain in mg/100 ml.

Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
BUPIVACAIN:			
venöses Plasma	0,08 mg/100 ml	--	--
venöses Blut	0,045 mg/100 ml	--	--

VII. Propoxyphen Hydrochlorid

(GARY, DE MYTTERNAERE, MATUSIAK, SCHREINER, 1968)



Propoxyphen-
Hydrochlorid

Man verwendet Propoxyphen als ein mildes Analgetikum. Vergiftungen als Folge zufälliger oder absichtlicher Einnahme von großen Mengen Propoxyphen wurden mehrfach beobachtet.

Diese Bericht befaßt sich mit einem 17-jährigen Mädchen, das eine Überdosis (1,8 g) Propoxyphen eingenommen hatte. In der Klinik war sie apnoeisch, und der Blutdruck war nicht meßbar. Etwa 6 Stunden nach der Aufnahme in die Klinik bekam die Patientin einen Grand mal-Anfall. Sie war apnoeisch und zyanotisch während des Anfalls. Plötzlich erbrach sie 500 ml helles, rotes Blut und wässrige Flüssigkeit über einen endotrachealen Schlauch.

Die Labordaten bei der Aufnahme waren:

426 mg/100 ml Blutzucker,
O₂-Druck 22 mm Hg,
pH 7,33
arterieller CO₂-Druck 47 mm Hg,
Glukosurie (4 +);
Blutbild und Serumelektrolyten
waren normal.

Weder Barbiturate noch Glutethimid waren durch Gaschromatographie zu entdecken. Obwohl alle Maßnahmen einschließlich Peritonealdialyse, Hämodialyse und forcierte Diurese durchgeführt wurden, um die Patientin zu retten, starb sie 2 Monate später. Bei der Sektion wurde eine bilaterale cortikale Atrophie, eine Pneumonie sowie Atelektasen festgestellt.

1. Methode:

9 Stunden nach der Aufnahme wurde eine Plasmaprobe entnommen und gaschromatographisch analysiert.

2. Ergebnisse:

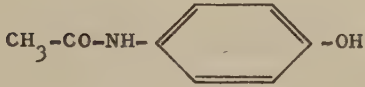
Der Plasmaspiegel von Propoxyphen betrug bei der ersten Untersuchung 0,3 mg/100 ml, dies deutet an, daß weniger als 1 % der eingenommenen Dosis im zirkulierenden Plasma war. Spektrophotometrisch waren weder Propoxyphen noch sein Stoffwechselprodukt im Plasma nachweisbar. Weniger als 100 mg wurde aus dem Magensaft wiedergewonnen, 90 % davon war unverändertes Propoxyphen. Der größte Teil dieser Menge wurde innerhalb der ersten Stunden entfernt. Durch Diurese mit Mannitol wurden 96 mg Propoxyphen in 62 Stunden ausgeschieden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Propoxyphen eine Intoxikation hervorrufen kann. Eine Menge von nur 32 mg/kg kann Herzstillstand und Anoxie des Gehirns hervorrufen. Das Medikament wird schnell aus dem Magen absorbiert, trotzdem ist der Blutspiegel niedrig. Das bedeutet, daß der Verteilungsraum groß ist als Folge einer Abwanderung ins Gewebe, vielleicht in das Fett. Wenn eine schwere Vergiftung vorliegt, ist eine frühe Verwendung von forcierter Diurese, Peritonealdialyse oder Hämodialyse erfolgreich. Aus der folgenden Tabelle ist der Serumspiegel von Propoxyphen-Hydrochlorid zu ersehen:

Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
Propoxyphen-Hydrochlorid	--	--	0,3 mg/ 100 ml

VIII. Paracetamol

(PRESCOTT, ROSCOE, WRIGHT und BROWN, 1971)



Paracetamol
P-Hydroxyacetanilid

Dieser Bericht befaßt sich mit der Halbwertszeit von Paracetamol im Plasma und der Frage einer Lebernekrose bei Patienten nach Aufnahme einer Überdosis von Paracetamol. Vergiftungen mit Paracetamol sind heutzutage häufig.

Obwohl die therapeutische Dosis von Paracetamol unschädlich ist, kann eine Überdosierung eine schwere Komplikation wie Lebernekrose hervorrufen. Die Angaben von Patienten über die eingenommene Menge sind meist irreführend und die Schwere einer Paracetamolintoxikation bleibt oft über mehrere Tage unerkannt, selbst in tödlichen Fällen. Deshalb wurde der Plasmaspiegel und die Halbwertszeit von Paracetamol im Zusammenhang mit einem Leberschaden bei 30 Patienten untersucht, um eine bessere Prognose zu ermöglichen.

1. Methode:

Als Patienten standen 22 Frauen und 8 Männer zur Verfügung im Alter von 16 - 72 Jahren. Nach Einnahme von mindestens 7,5 g Paracetamol wurden diese Versuchspersonen untersucht. 10 Patienten hatten zusammen mit Paracetamol andere Medikamente in Überdosis eingenommen. Alle während der 2 vorangegangenen Monate eingenommenen Medikamente wurden aufgeschrieben. Ein Patient war

bekannt als chronischer Alkoholiker, und ein anderer hatte 7 Jahre lang Gelbsucht gehabt. Sonst hat keiner der Patienten an einer Leberkrankheit gelitten.

Bei der Aufnahme hatten 22 Patienten eine Magenspülung erhalten; 24 einen Liter 5-%iger Dextrose und 500 ml 0,9 %iger Salzlösung intravenös, und zwar täglich für etwa 48 Stunden. 6 Patienten wurden mit Mepyramin-Maleat, einer mit Chlorpheniramin-Maleat und 7 mit Hydrocortison behandelt. Alle drei Medikamente wurden intramuskulär in einer Dosis von 100 mg alle 6 Stunden für 4 Tage injiziert. Bei 2 Patienten mußte man Hämodialyse vornehmen wegen Nierenversagens. Einem von diesen sowie einem anderen Patienten wurden gegen drohendes hepatisches Koma Neomycin, Lactulose und frisches Plasma verordnet. 3 Patienten bekamen Vitamin K₁.

Nach der Aufnahme war die mutmaßliche Diagnose einer Paracetamolvergiftung innerhalb einer Stunde direkt spektrophotometrisch durch Schätzung der Plasmaparacetamolkonzentration bestätigt worden. Die gewonnenen Plasmaproben wurden dann kalt aufbewahrt. Unverändertes und konjugiertes Paracetamol wurde gaschromatographisch bestimmt.

2. Ergebnisse:

In der Abbildung 5 kann man die Abnahme in der Plasmakonzentration von unverändertem Paracetamol, in Abhängigkeit von der Zeit, für einzelne Patienten ansehen.

Obwohl das Medikament scheinbar sehr schnell absorbiert wurde, gab die alleinige Bestimmung des Paracetamolspiegels 4 Stunden nach Einnahme nicht immer eine zuverlässige Aussage über den Grad des Leberschadens. Jedoch waren Plasma-Paracetamolkonzentrationen von mehr als 30 mg/100 ml

nach 4 Stunden immer verbunden mit schweren Leberschäden. Bei Patienten mit Konzentrationen von weniger als 12 mg/100 ml waren nach dieser Zeit keine Schäden feststellbar. Die Situation war nach 12 Stunden deutlicher. Es gab keinen Beweis für Leberschäden bei 11 von 12 Patienten mit Plasmakonzentrationen von weniger als 5 mg/100 ml, aber bei 16 von 18 Patienten mit Konzentrationen von mehr als 5 mg/100 ml zeigte sich nach 12 Stunden eine beginnende Lebernekrose.

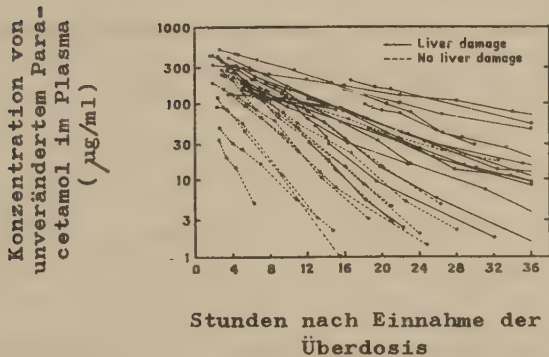


Abb. 5: Abnahme der Plasmakonzentration von unverändertem Paracetamol

Der Mittelwert der Plasma-Paracetamolkonzentrationen nach 4 und 12 Stunden bei 2 Gruppen von Patienten und bei gesunden Erwachsenen, die 1,5 - 1,8 g Paracetamol eingenommen hatten, ist der folgenden Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Mittelwert der Plasmakonzentrationen und Halbwertszeiten von unverändertem Paracetamol bei vergifteten Patienten und gesunden Erwachsenen, die 1,5 - 1,8 g Paracetamol eingenommen hatten

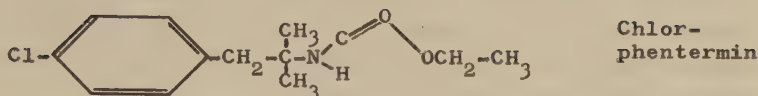
	Paracetamol- konz. nach 4 Stunden mg/100 ml	Paracetamol- konz. nach 12 Stunden mg/100 ml	Plasma-Para- cetamol t 1/2 Std.
Patienten mit Vergiftung und Leberschaden (17)	28,8 ± 2,4	12,5 ± 1,6	0,76 ± 0,08
Patienten ohne Leberschaden (13)	15,7 ± 2,5	3,05 ± 0,84	0,29 ± 0,03
Gesunde Erwachsene (17) 1,5 - 1,8 g/kg	0,91 ± 0,14	< 0,1	0,20 ± 0,01

Der vorliegenden Untersuchung kann man folgende Plasma-
spiegel entnehmen (vgl. Abb. 5 und Tabelle 7):

Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
Paracetamol	0,77-1,05 mg/100ml	3-30 mg/100 ml	-

IX. Chlorphentermin

(JUN und TRIGGS, 1970)



N-[α , α -Dimethyl- β -(p-chlor-phenyl)-aethyl]-carbamid-
säure-aethylester

Chlorphentermin ist ein Appetithemmer. Es wurde der
Blutspiegel von Chlorphentermin nach oraler Verabreichung
des Medikaments gaschromatographisch bestimmt.

1. Methode:

a) Orale Gabe

Chlorphentermin wurde in Dosen von 100 mg ⁴ gesunden
Männern im Alter von 25 - 30 Jahren verabreicht, etwa
30 Minuten nach einem Frühstück bestehend aus Kaffee
und Toast. Blutproben wurden intravenös in 30-Minuten-
Intervallen für 3 Stunden entnommen, weiter 7, 11, 13,
25, 35 und 48 Stunden nach Verabreichung des Medika-
ments.

Dieses wurde auch in Dosen von 78 mg in Form eines De-
potpräparates 3 von 4 Versuchspersonen, die das Medi-
kament oral bekommen hatten, verabreicht. Blutproben
wurden in 60-Minuten-Intervallen für 4 Stunden ent-
nommen; dann alle 120 Minuten für weitere 8 Stunden
und 24, 28, 32, 36 und 48 Stunden nach Verabreichung
des Medikaments.

b) Intravenöse Gabe

Nach der Herstellung einer sterilen Chlorphentermin-Lösung wurde das Medikament intravenös über eine Periode von 2 Minuten als 50 mg-Dosis zweien der 4 Versuchspersonen gespritzt. Blutproben wurden 2, 5, 10, 20, 40, 60 und 120 Minuten sowie 4, 7, 10, 24, 36 und 48 Stunden nach Verabreichung des Medikaments entnommen.

2. Ergebnisse:

a) Orale Gabe

Die Abbildung 6 zeigt die Blutspiegel-Mittelwerte für Chlorphentermin nach oraler Verabreichung von 100 mg-Dosis an 4 Versuchspersonen.

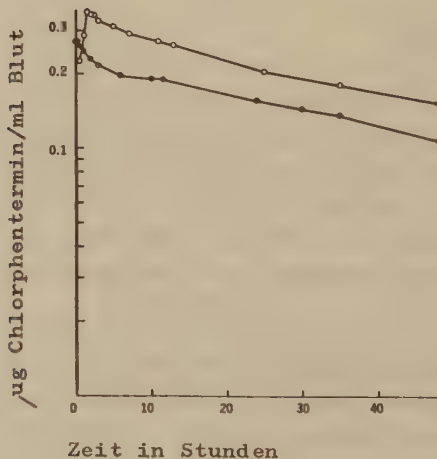


Abb. 6: Blutspiegel (Mittelwerte) in Abhängigkeit von der Zeit für Chlorphentermin nach oraler Verabreichung des Medikaments in Lösung (100 mg) und intravenöser Injektion (50 mg)

o = Lösung,

● = intravenöse Injektion

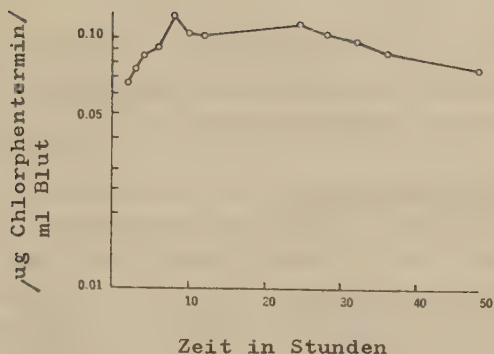


Abb. 7: Blutspiegel (Mittelwert) in Abhängigkeit von
der Zeit für Chlorphentermin nach Verabrei-
chung von Depotpräparat A (78 mg)

Zusammenfassung:

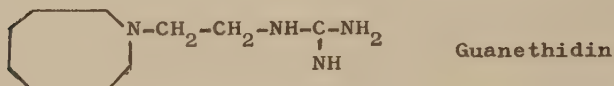
Die Blutspiegel für Chlorphentermin haben ihre Gipfel bei allen Versuchspersonen 1,5 - 2,5 Stunden nach oraler Verabreichung des Medikaments in Lösung erreicht. Nach Erreichung des Gipfels sieht man einen exponentiellen Abfall des Blutspiegels. Die Halbwertszeit für das Medikament lag im Bereich von 35 - 45 Stunden (Durchschnitt 41 Stunden). Die Halbwertszeit deutet an, daß die Verteilung des Medikaments im Gewebe rasch erfolgt. Nach oraler Verabreichung des Depotpräparates A haben die Blutspiegel für Chlorphentermin nach 6 - 8 Stunden ihren Gipfel erreicht, und dies zeigt die verlangsamte Absorption und die Verzögerung des Medikamentes. Eine Dosis von 50 mg Chlorphentermin war bei intravenöser Verabreichung mit geringen Nebenwirkungen verbunden.

Aus den Untersuchungen ergibt sich folgender Blutspiegel für Chlorphentermin:

Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
Chlorphentermin	0,028 µg/100 ml	--	--

X. Guanethidin

(Mc MARTIN, RONDEL, VINTER, ALLAN, HUMBERSTONE,
LEISHMAN, SANDLER, THIRKETTLE, 1970)



β -(1-Azacyclooctyl)-äthylguanidin

Man verwendet Guanethidin in der Behandlung des schweren und mäßigen Hochdrucks. Der folgende Bericht behandelt die Wirkungsweise von Guanethidin bei 2 Hypertonikern.

1. Methode:

2 Patienten mit hohem Blutdruck, gerade in Behandlung, standen als Versuchspersonen zur Verfügung. Der Patient 1 war 65 Jahre alt, wog 78,5 kg, hatte einen Blutharnstoff von 39 mg/100 ml und eine Kreatininclearance von 113 ml pro Minute. Patient 2 war 59 Jahre alt, wog 78,5 kg, hatte einen Blutharnstoff von 34 mg/100 ml sowie eine Kreatininclearance von 113 ml pro Minute. Keiner der Patienten war früher mit antihypertensiven Medikamenten regelmäßig behandelt worden. Der Patient 1 erhielt 400 μ c (15 mg) 3 H-Guanethidin-Sulfat intramuskulär. Plasmaproben wurden in den ersten 6 Stunden entnommen. Eine regelmäßige orale Behandlung mit nicht markiertem Guanethidin (75 mg/Tag) wurde 72 Stunden nach der radioaktiven Dosis begonnen. Der Patient 2 erhielt 300 μ c (50 mg) 3 H-Guanethidin-Sulfat oral. Plasmaproben wurden nach der oralen Dosis entnommen. Regelmäßige Behandlung mit nicht markiertem Guanethidin (50 mg/Tag) wurde 24

Stunden nach der ersten oralen Dosis des ^3H -Guanethidin begannen.

2. Ergebnisse:

Die Abbildung 8 zeigt den Plasmaspiegel und den Spiegel der Gesamt-Stoffwechselprodukte in der Zeit von 0 - 6 Stunden nach intramuskulärer Gabe. Die Plasmakonzentration des Medikaments nahm schnell über 6 Stunden ab. Die Konzentration der Stoffwechselprodukte im Plasma beim Patienten 1 stieg rasch auf den Gipfelwert von 0,0014 mg/100 ml und nahm dann etwa weniger rasch ab als der Plasmaspiegel von Guanethidin.

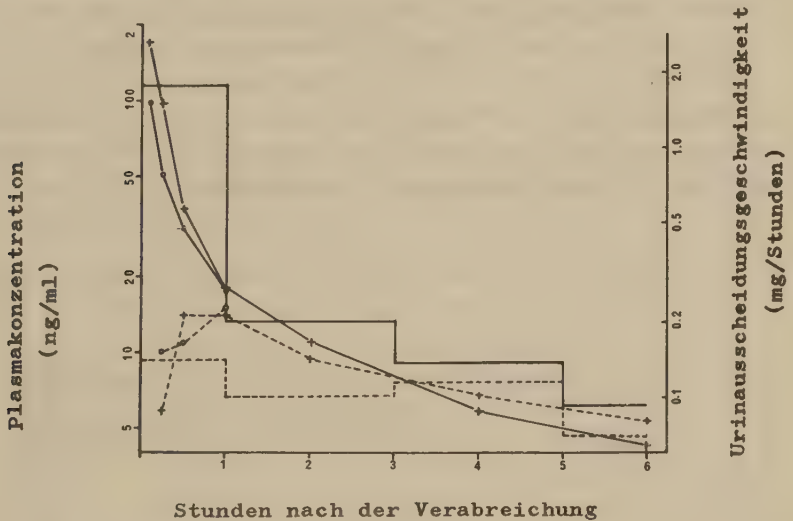


Abb. 8: Semilogarithmische Einzeichnung des Plasmaspiegels von Guanethidin und seinen Stoffwechselprodukten in der Zeit von 0 - 6 Stunden nach intramuskulärer Injektion von (^3H)-Guanethidin.

- + ——— + Guanethidin im Plasma des Patienten 1
nach intramuskulärer Injektion von 15
mg [^3H]-Guanethidin-Sulfat
- + - - - - + Stoffwechselprodukte im Plasma des Pa-
tienten 1 nach intramuskulärer Injek-
tion von 15 mg [^3H]-Guanethidin-Sulfat
- o ——— o Guanethidin im Plasma des Patienten 2
nach intramuskulärer Injektion von 10
mg [^3H]-Guanethidin-Sulfat
- o - - - - o Stoffwechselprodukte im Plasma des Pa-
tienten 2 nach intramuskulärer Injek-
tion von 10 mg [^3H]-Guanethidin-Sulfat

Der Plasmaspiegel von Guanethidin und dessen Stoffwechsel-
produkten in der Zeit von 0 - 24 Stunden nach oraler Gabe
von 50 mg sind der Abbildung 9 zu entnehmen.

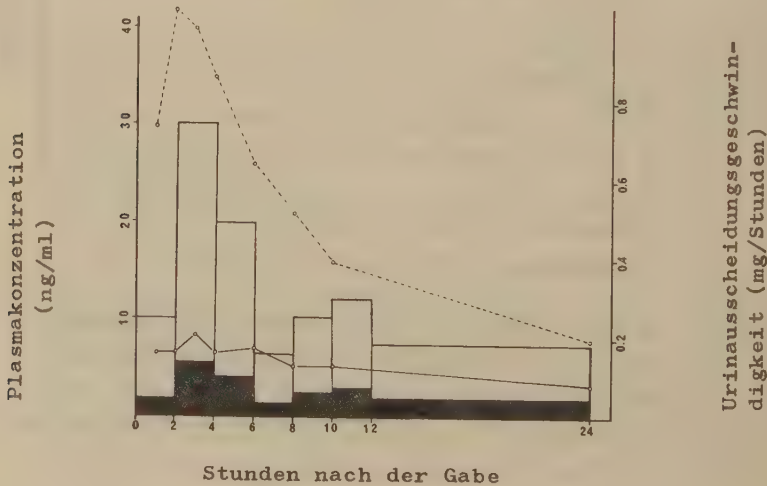


Abb. 9: Plasmaspiegel in der Zeit von 0 - 24 Stunden nach einer einzigen oralen Dosis von 50 mg ³H-Guanethidin-Sulfat.

o-----o Guanethidin im Plasma

o-----o Stoffwechselprodukte im Plasma

Der Plasmaspiegel des unveränderten Medikaments stieg auf eine Gipfelkonzentration von 8,6 ng/100 ml nach 3 Stunden, sank aber auf 3,3 ng/100 ml nach 24 Stunden. Die Konzentration des Stoffwechselproduktes im Plasma erreichte Gipfelwerte 2 - 4 Stunden nach oraler Dosierung, und diese Werte waren größer als die Plasmaspiegel des unveränderten Medikaments um diese Zeit. Nach 24 Stunden sank der Plasmaspiegel des Stoffwechselproduktes auf fast dieselben Werte wie die des unveränderten Medikaments. Die langsame Ausscheidung von Guanethidin aus dem Körper ist die Erklärung für die kumulative und verlängerte Wirkung von verabreichtem Guanethidin.

Der gefundene Plasmaspiegel von Guanethidin ist:

Medikament	therapeutisch	toxisch	letal
Guanethidin	0,0009 mg/100 ml	--	--

D) ZUSAMMENFASSUNG

Bei den 10 vorausgegangenen Abschnitten handelt es sich um Arbeiten aus der angelsächsischen und amerikanischen Literatur. Im Gegensatz zu der lange bekannten Analyse von Mageninhalt und Urin bei Vergiftungen wurde großer Wert auf die Angabe von Konzentrationen im Blut, Serum und Plasma gelegt.

In der folgenden Schlußtabelle sind therapeutische, toxische und tödliche Blutspiegelwerte von Medikamenten bzw. Giften beim Menschen angegeben. Diese Werte dienen als eine Erweiterung der von WINEK (1970) angegebenen Tabelle der Blutspiegelwerte verschiedener Medikamente.

Die Werte der 4 mit Stern bezeichneten Pharmaka, Aspirin, Amphetamin, Metamphetamin und Paracetamol sind von WINEK mitgeteilt worden. Wie in der Schlußtabelle dargestellt, zeigen die Blutspiegelwerte dieser hier behandelten Pharmaka eine gute Übereinstimmung mit denen von WINEK.

Tabelle 8: Zusammenstellung der Blutspiegel

Medikament	Blutspiegel (mg /100 ml)		
	therapeut.	toxisch	letal
NF - 124			
Chloramphenicol:			
Chloromycetin	1,9	-	-
Amphicol	2,2	-	-
Aspirin	-	-	46,5
Aspirin *	2-10	15-30	50
Harmin		0,06	-
Amphetamin	0,004	-	-
Amphetamin *	-	-	0,2
Metamphetamin	0,003	0,015-0,056	-
Metamphetamin *	-	-	4
Bupivacain:			
venöses Plasma	0,08	-	-
venöses Blut	0,045	-	-
Propoxyphen			
Hydrochlorid	-	-	0,3
Paracetamol	0,77-1,05	3-30	-
Paracetamol *	1-2	1,5-46	20,2
Chlorphentermin	0,028	-	-
Guanethidin	0,0009	-	-

Was die Ausscheidung von Medikamenten im Urin angeht, wurde lediglich der Nachweis von manchen Medikamenten angegeben. Im Falle von NF - 124 wurde die Menge des Metaboliten im Urin angegeben wie die folgende Tabelle zeigt:

Medikament	Gewicht der Versuchsperson in kg	Menge d. Metaboliten in dem während 7 Stunden gesammelten Urin in mg
NF - 124	60	1,05
	55	2,60
	52	3,20

Die hier abgehandelten Medikamente haben uns gezeigt, wie wichtig es ist die therapeutische, toxische und letale Dosis von verschiedenen Pharmaka durch Blut-, Plasma-, Serum- und Urinuntersuchung zu erkennen um eine adäquate und gezielte Therapie im Falle von Vergiftungen einzuleiten. Der heute vorhandene technische Fortschritt hat es möglich gemacht, zu einer schnellen Diagnose bei Vergiftungen zu kommen um die notwendige Therapie einzuleiten.

E) LITERATURVERZEICHNIS

1. BRUCE, R.B., W.R. MAYNARD jr.:
Determination of amphetamine and related amines
in blood by gas chromatography.
Anal. Chem. 41, 977 (1969)
2. BUSHFIELD, D., K.J. CHILD, R.M. ATKINSON:
An Effect of Phenobarbitone on blood levels of
griseofulvin in man.
Lancet II: 1042 (1963)
3. DECKER, W.J., R.A. SHPALL, D.G. CORBY:
Inhibition of Aspirin absorption by activated
Charcoal and apomorphine.
Clin. Pharmacol. Ther. 10, 710 (1969)
4. DOLLERY, C.T., D. EMSLIE-SMITH, M.D. MILNE:
Guanethidine in the treatment of hypertension.
Lancet 2, 381 (1960)
5. DONE, A.K.:
Salicylate intoxication: Significance of measure-
ments of salicylate in blood in cases of acute
ingestion.
Pediatrics 26, 800 (1960)
6. DONE, A.K.:
Treatment of salicylate poisoning: Review of
personal and published experiences.
Clin. Toxicol. 1, 451 (1968)

7. ERIKSSON, E.:
Prilocaine, an experimental study in man of a new
local anaesthetic with special regards to efficacy,
toxicity and excretion.
Acta, Chir. Scand. suppl. 358: 1 (1966)
8. FRASIER, S.D., F.S. CRUDO jr., D.H. JOHNSON:
Dextropropoxyphene Hydrochloride Poisoning in
2 Children.
J. Pediat. 63, 158 (1963)
9. HEWITT, W.L., B. WILLIAMS jr.:
Chloromycetin (Chloramphenicol) in the treatment
of Infections.
New Eng. J. Med. 242, 119 (1950)
10. KARLINER, J.S.:
Propoxyphene Hydrochloride Poisoning.
JAMA 199, 1006 (1967)
11. KELLEY, R.S., A.D. HUNT jr., S.G. TASHMAN:
Studies on the absorption and distribution of
Chloramphenicol.
Pediatrics 8, 362 (1951)
12. LEISHMAN, A.W.D., G. SANDLER:
Hastening the control of blood pressure by
guanethidine.
Lancet 1, 668 (1965)

13. LEVINE, J., H. FISCHBACH:
The chemical determination of chloramphenicol
in biological materials.
Antibiotics 1, 59 (1951)
14. LEY, H.L. jr., J.E. SMADEL, T.T. CROCKER:
Administration of Chloromycetin to normal
human Subjects.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 68, 9 (1948)
15. LEVY, G.:
Pharmacokinetics of salicylate elimination in man.
J. Pharm. Sci. 54, 959 (1965)
16. LORENC, E.:
A new factor in Griseofulvin treatments failures.
Missouri Med. 64, 32 (1967)
17. MCCARTHY, W.H., R.L. KEENAN:
Propoxyphene Hydrochloride Poisoning.
JAMA 187, 460 (1964)
18. MOORE, D.C., L.D. BRIDENBAUGH, P.O. BRIDENBAUGH,
G.T. TUCKER:
Bupivacaine hydrochloride, Laboratory and
clinical studies.
19. PAUL, W.D.:
Effect of acetylsalicylic acid (aspirin) on
gastric mucosa.
Gastroscopic study. J. Iowa Med. Soc. 33, 155 (1943)

20. PENNES, H.H., P.H. HOCH:
Psychotomimetics, clinical and theoretical
considerations: Harmine, WIN-2299 and Nalline.
Amer. J. Psychiat. 113, 887 (1957)
21. RAHN, K.L., P.G. DAYTON:
Studies on the metabolism of guanethidine in
hypertensive patients.
Biochem. Pharmacol. 18, 1809 (1969)
22. REYNOLDS, F., A.H. BECKETT:
The determination of bupivacaine, Lignocaine and
mepivacaine in human blood.
J. Pharm. Pharmacol. 20, 704 (1968)
23. ROY, T.E.:
Studies on the absorption of Chloramphenicol in
normal children in relation to the treatment
of meningitis.
Antibiotics 2, 505 (1952)
24. SANDLER, G., A.W.D. LEISHMAN, P.M. HUMBERSTONE:
Guanethidine resistant hypertension.
Circulation 38, 452 (1968)
25. SLOTKIN, T.A., V. DI STEFANO:
Urinary metabolites of harmine in the rat and
their inhibition of monoamine oxidase.
Biochem. Pharmacol., in press 1970

26. TOSELAND, P.A., P.H. SCOTT:
Determination of amphetamine as its N-acetyl
derivative by gas-liquid chromatography.
Clin. Chim. Acta 25, 75 (1969)
27. WALLACE, J.E., J.D. BIGGS, E.V. DAHL:
A Rapid and Specific Spektrophotometric Method
for determining Propoxyphene.
J. Forensic. Sci. 10, 179 (1965)
28. WATT, M.J., D.M. ROSS, R.S. ATKINSON:
A doubleblind trial of bupivacaine and Lignocaine.
Anaesthesia 23, 331 (1968)
29. WILLIAMS, R.T.:
Drug metabolism in man as compared with
laboratory animals.
Proc. Eur. Soc. Study of Drug Toxicity IV, 9 (1964)
30. WINEK, C.L.:
A role for the hospital pharmacist in toxicology
and drug blood level information.
Am. J. Hosp. Pharm. 28, 351 (1971)

Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling danke ich
für die Möglichkeit der Arbeit an seinem Institut
und für die Übernahme des Korreferates.

Ganz besonders herzlich danke ich Frau Professor
Dr.Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Über-
lassung des Themas, für ihre große Hilfsbereit-
schaft und den stets freundlich erteilten Rat.

Lebenslauf

Am 22.8.1942 wurde ich, Zikroo A. Shittu, als zweites Kind des Pensionärs M. S. Shittu und seiner Ehefrau Rafatu in Lagos, Nigeria geboren.

In Nigeria ging ich acht Jahre in die Volksschule und legte im Dezember 1959 am Stella Maris College in Port Harcourt, Nigeria, das West African School Certificate ab.

Von Januar 1960 bis Dezember 1962 habe ich in Nigeria als Bankangestellter gearbeitet, danach studierte ich von 1963 bis Mitte 1964 an der Lincoln University in Pennsylvania. Daran anschließend bis Mitte 1965 lernte ich Deutsch am Goethe-Institut in Grafrath. Studienkolleg in Erlangen von Mitte 1965 bis Oktober 1966.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich an der Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Medizin. Im Sommersemester 1967 bestand ich das Vorphysikum, im Wintersemester 1969 die ärztliche Vorprüfung. Das medizinische Staatsexamen legte ich im Februar 1973 ab.

Danach begann meine Assistentenzeit im St. Joseph-Hospital Oberhausen-Sterkrade. Zuerst in der Inneren Abteilung, dann vier Monate in der Chirurgie und seitdem bin ich wieder in der Inneren Abteilung tätig.

Verheiratet bin ich seit dem 7. Juni 1974 mit der Studienreferendarin Elisabeth Schierl.

